

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-137818

① Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和61年(1986)6月25日

A 61 K 31/35
// C 07 D 311/28

ADV

6640-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全2頁)

⑬ 発明の名称 抗腫瘍剤

① 特 願 昭59-258633

② 出 願 昭59(1984)12月7日

③ 発 明 者 西 野 親 生 町田市南大谷字11号916番地の2 株式会社三菱化成生命
科学研究所内
③ 発 明 者 榎 伸 康 町田市南大谷字11号916番地の2 株式会社三菱化成生命
科学研究所内
③ 発 明 者 佐 藤 茂 横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合
研究所内
③ 発 明 者 大 矢 淳 一 横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合
研究所内
① 出 願 人 三菱化成工業株式会社
③ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号
外1名

明 細 書

1 発明の名称 抗腫瘍剤

2 特許請求の範囲

(1) ヒドロキシ基もしくはメトキシ基で置換されていてもよいフラボン又はフラバノン化合物を有効成分とする抗腫瘍剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗腫瘍剤に関する。

(発明の構成)

本発明者等は種々の化合物について、それらの薬理作用を検討中のところ、フラボン又はフラバノンあるいはそれ等のある種の置換体が、優れた抗腫瘍作用を示すことを確認し本発明を達成した。

即ち、本発明の要旨は、ヒドロキシ基もしくはメトキシ基で置換されていてもよいフラボン又はフラバノン化合物を有効成分とする抗腫瘍剤に存する。

本発明を詳細に説明するに、本発明の有効成分

であるフラボン(Flavone)又はフラバノン(Flavanone)化合物は、例えば、J.B.Harborne, T. J. Mabry, H. Mabry; The Flavonoids, Chapman and Hall, London(1975)に記載されている周知の物質であり、具体的には例えば、フラボン(化合物1)、フラバノン(化合物2)のほか、5,7-ジヒドロキシフラボン(化合物3)、5,7-ジヒドロキシ-4'-メトキシフラボン(化合物4)、3,5,4',5'-テトラヒドロキシフラボン(化合物5)、5,7,2',4'-テトラヒドロキシフラボン(化合物6)、3,5,7,2',4',5'-ヘキサヒドロキシフラボン(化合物7)等のフラボン置換体;あるいは5,7,4'-トリヒドロキシフラバノン(化合物8)のようなフラバノン置換体があげられる。

これらの化合物は、夫々周知の方法により製造される。例えば、フラボン又はそのヒドロキシ若しくはメトキシ置換体は、o-ヒドロキシアセトフェノン若しくは相当するその置換体と、ベンゾイルクロライド若しくは相当するその置換体とを縮合させてo-ベンゾキシアセトフェノン又は相

当する置換体とし、次いで、環化することによって得られる。また、フラバノン又はそのヒドロキシ若しくはメトキシ置換体は、*o*-ヒドロキシアセトフェノン若しくは相当するその置換体と、ペンズアルデヒド若しくは相当するその置換体とを組み合わせ、2'-オキシカルコン又は相当する置換体とし、次いで、環化することによって得られる。

(発明の効果)

これらのフラボン又はフラバノン化合物は、後記実施例に示すように、ヒーラ(Hela)細胞(ヒト子宮頸癌組織から分離された細胞株)に対し優れた細胞増殖抑制作用を示し、抗腫瘍剤として有用である。

抗腫瘍剤として用いる場合、静脈内注射、皮下注射、経口カプセル等の方法で投与され、投与量は、成人に対し、水溶液(注射)では、5~100 mg/kg 体重、経口剤では、20~500 mg/kg 体重の範囲である。注射、点滴用製剤とするときは、単位投与量アンプルあるいは添加防腐剤と共に多投与量容器中に提供される。この製剤は、懸濁液、

溶液、油性又は水性ビヒクル中の乳液のような形態であってよく、グルコース、ゼラチンのような懸濁液、レンチン、リノール酸のような安定化剤、アーモンド油、ココナツ油のような非水性ビヒクル、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチルのような防腐剤を含んでいてもよい。

本発明の抗腫瘍剤を経口投与製剤とするには、カプセルのような腸管からの吸収に好適な形態で提供されることが好ましい。カプセルでは、ゼラチンのような結合剤、乳糖のような賦形剤、ステアリン酸マグネシウムのような安定剤、馬鈴薯澱粉のような崩壊剤を含有させることができる。また、シクロデキストリンのような包埋剤による包埋化合物とし、更に該包埋化合物をアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体のような隣接性皮膚形成物質を用いて皮膚を施すことができる。製剤化の方法は、注射、点滴用製剤、経口投与用製剤のいずれの場合においても常法でよい。

なお、前記のフラボン又はフラバノン化合物は抗腫瘍作用のほか、黄色ブドウ球菌、枯草菌など

のグラム陽性菌、緑膿菌、プロテウス菌などのグラム陰性菌等に対し抗菌作用を示す。

(実施例)

以下実施例について本発明を説明する。

実施例1~実施例8

ヒーラ細胞増殖抑制試験

下記の表1に示す試料化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、これを5%仔牛血清を加えたイーグルMEM培地で所定濃度で希釈し、96穴のマイクロプレートに100 μ l / 穴で分注した。

これに、1 \times 10個 / ml に調整したヒト子宮頸癌組織由来のヒーラ細胞の浮遊液を100ml / 穴加えた。

これを炭酸ガス雰囲気下、37℃で4日間培養した後ゲンチアナバイオレット染色液でマイクロプレートの底に付着増殖したヒーラ細胞を染色した。水で過剰の染色液を洗浄後、染色されたヒーラ細胞の色素をエタノール(100ml / 穴)で溶出し、その濃度を分光光度計で測定した。

細胞数と染色された色素の量は比例するので、

上記で測定した試料の各濃度に対する色素濃度をプロットし、このグラフから対照(試料化合物が無い場合)におけるヒーラ細胞の数(100%とする)の50%に相当する試料化合物の濃度をED₅₀として求めた。その結果を表1に示した。

表 1

| 試料化合物 | | ED ₅₀ (μ g) |
|-------|------|-----------------------------|
| 実施例1 | 化合物1 | 12.1 |
| " 2 | " 2 | 19.0 |
| " 3 | " 3 | 88.0 |
| " 4 | " 4 | 7.0 |
| " 5 | " 5 | 15.3 |
| " 6 | " 6 | 33.6 |
| " 7 | " 7 | 23.1 |
| " 8 | " 8 | 21.7 |

出 願 人 三菱化成工業株式会社

代理人 弁理士 長谷川 一

(ほか) 係

DERWENT-ACC-NO: 1986-207155

DERWENT-WEEK: 198632

COPYRIGHT 2010 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Antitumour agent comprises flavone or
flavanone cpds. opt. substd. by hydroxy-
or methoxy-gp.

INVENTOR: ENOKI N; NISHINO C ; OOYA J ; SATO S

PATENT-ASSIGNEE: MITSUBISHI CHEM IND LTD[MITU]

PRIORITY-DATA: 1984JP-258633 (December 7, 1984)

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO | PUB-DATE | LANGUAGE |
|----------------------|----------------------|-----------------|
| JP 61137818 A | June 25, 1986 | JA |

APPLICATION-DATA:

| PUB-NO | APPL- DESCRIPTOR | APPL-NO | APPL-DATE |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| JP 61137818A | N/A | 1984JP- 258633 | December 7, 1984 |

INT-CL-CURRENT:

| TYPE | IPC DATE |
|-------------|----------------------------|
| CIPP | C07D311/28 20060101 |
| CIPS | A61K31/35 20060101 |

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 61137818 A

BASIC-ABSTRACT:

An anti-tumour agent comprises flavone or flavanone cpds. opt. substd. by a hydroxy or methoxy gp.

Pref. cpds. are known substances described in The Flavonoids, by J.B.Harborne, and others, Chapman and Hall, London (1975). Examples of these cpds. other than flavone or flavanone cpds. include flavone subst. cpds., such as 5,7-dihydroxy-(4'-methoxy) -flavone, 3,5,4',5'-tetrahydroxyflavone, 5,7,2',4'-tetrahydroxyflavone, 3,5,7,3',4',5'- hexahydroxyflavone, etc., or flavanone subst. cpds., such as 5,7,4'-trihydroxyflavonone, etc. These cpds. are prepd. by the known methods, e.g. flavone, or hydroxy or methoxy substns. thereof may be formed as follows: o-hydroxyacetophenone or a substn. corresponding thereto and benzoylchloride or a substn. corresponding thereto are condensed to prepare o-benzoylacetophenone or a substn. corresponding thereto; then thereby prepd. cpd. is cyclised to provide the objective matter. The agent is administered by oral, intravenous, or hypodermic routes. The amt. of the agent administered ranges 5-100 mg per kg of body wt. when it is liq., and 20-500 mg per kg of body wt. when oral agents.

USE/ADVANTAGE - The present agent prevents HeLa cells from the proliferation. It is useful as a tumoricidal agent.

**TITLE-TERMS: ANTITUMOUR AGENT COMPRISE FLAVONE
FLAVANONE COMPOUND OPTION
SUBSTITUTE HYDROXY METHOXY GROUP**

DERWENT-CLASS: B02

CPI-CODES: B06-A01; B12-G07;

**CHEMICAL-CODES: Chemical Indexing M2 *01* Fragmentation
Code D013 D014 D020 D021 D023 D120
G001 G010 G013 G015 G017 G100 H401
H402 H403 H404 H405 H441 H442 H443
H444 H541 J5 J521 J522 L960 M1 M113
M210 M211 M272 M280 M281 M320 M412
M511 M520 M531 M540 M781 P631 P633**

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: 1986-088908